

JA 0103317

JUN 1983

JA-1983-06

<p>83-720296/30 A96 B07 NPL 12.12.81 NITO ELECTRIC INC KK JS 8103-317-A 12.12.81-JF-200391 (22.06.83) A614-09-70 Hydrosol prepn. for drug admin. through skin - obtd. by neutralising acidic copolymer with ammonia, adding water to form hydrosol, mixing with drug and evaporating ammonia</p>	<p>A[10-E, 10-E21, 12-S, 12-V1] B[4-C3S, 11-C4, 12-A3] 3 4 2 3</p>
<p>C83-070556 Hydrosol prepn. comprises (1) a drug layer and (2) a carrier for (1), the drug layer being obtd. by neutralising a copolymer of (a) an unsatd. monomer (0.5-15 w/w %) having an acidic gp. and (b) an unsatd. monomer (99.5-85 w/w %) copolymerisable with (a), with ammonia in the presence or absence of a small amt. of a solvent, adding water to the neutralised mixt. so that phase inver- sion takes place to give a hydrosol, mixing the hydrosol with a drug and opt. an agent for promoting absorption from skin, and drying the mixt. under such conditions that ammonia is evapd.</p> <p>ADVANTAGE The hydrosol prepn. is water-proof and resistant to sweat, as a result of which adhesiveness is good. Also, it has low toxicity and no irritation to skin.</p> <p>DETAILS Examples of the unsatd. monomer (a) are acrylic acid,</p>	<p>methacrylic acid, crotonic acid, itaconic acid, maleic acid, fumaric acid, styrenesulphonic acid, allylsulphonic acid, sulphopropyl acrylate, 2-acryloyloxynaphthalene-2-sul- phonic acid and 2-acrylamide-2-methylpropanesulphonic acid.</p> <p>Examples of the copolymerisable monomer (b) are alkyl acrylate and alkyl methacrylate.</p> <p>The copolymer of (a) and (b) pref. has a mol. wt. of 10⁴-10⁵.</p> <p>The neutralisation of the copolymer is effected at 40-95° C with ammonia or aq. ammonia.</p> <p>Addn. of water to the neutralised copolymer brings about phase inversion to give a hydrosol which is an oil-in-water dispersion.</p> <p>Suitable drugs as active ingredient in the present prepn. for external use can be corticosteroids (e.g. hydrocortisone), analgesic and antinflammatory agents (e.g. acetamino- phenone), hypnotics (e.g. phenobarbital), tranquillizers (e.g. benzodiazepines), hypotensive agents (e.g. thiazides), diuretics (e.g. hydrochloride), antibiotics (e.g. penicillin), anesthetics (e.g. lidocaine), bactericides (e.g. nitrofur- azone), antifungal agents (e.g. pentamycin), vitamins (e.g.</p>

58103317

vitamin A), anti-convulsants (e.g. nitrazepam), vasodilators (e.g. nitroglycerine), antihistamines (e.g. diphenhydramine hydrochloride).

The agent for promoting absorption from the skin may be e.g. dimethyl sulphoxide, cidecyl sulphoxide, diethyl acetamide, urea, squalene, vaseline or liquid paraffin.

The drug layer is applied to a carrier (e.g. polyolefin, polyester, polyurethane, polyvinyl alcohol, polyamide or unwoven fabric). The compsn. is then dried at 100-120°C for 5-10 min. so that remaining ammonia used in the neutralisation is removed. (7ppW33DwgNo9/0).

J58103317

⑤ 日本国特許庁 (JP)

特 許 出 願 公 開

⑥ 公開特許公報 (A)

昭58—103317

⑦ Int. Cl.³

識別記号

庁内整理番号

⑧ 公開 昭和58年(1983) 6月20日

A 61 K 9/70

7057—4C

発明の数 1
審査請求 有

(全 7 頁)

⑨ ヒドロゾル製剤

⑩ 特 願 昭56—200391

⑪ 出 願 昭56(1981)12月12日

⑫ 発 明 者 伊藤祐輔
茨木市下穂積1丁目1番2号日
東電気工業株式会社内

⑬ 発 明 者 吉川利之
茨木市下穂積1丁目1番2号日
東電気工業株式会社内

⑭ 発 明 者 大塚三郎

茨木市下穂積1丁目1番2号日
東電気工業株式会社内

⑮ 発 明 者 吉川信治

茨木市下穂積1丁目1番2号日
東電気工業株式会社内
日東電気工業株式会社

⑯ 出 願 人 日東電気工業株式会社

茨木市下穂積1丁目1番2号

⑰ 代 理 人 弁理士 村元邦夫

明 細 書

1. 発明の名称

ヒドロゾル製剤

2. 特許請求の範囲

(1) 酸性基を有する不飽和単量体0.5～1.5重量部とこれと共重合可能な他の不飽和単量体9.5～8.5重量部とからなる共重合体を溶剤ないし少量の溶剤の存在下でアンモニアにより中和し水を加えて転相させてなるヒドロゾルに薬剤と要すれば硬化収縮防止剤とが混入された組成物を上記アンモニアが収束する条件下で塗布乾燥して得られる薬剤層と、この層を担持する担持体とを含んでなるヒドロゾル製剤。

3. 発明の詳細な説明

— この発明は身体面に貼り付けて薬効を発揮させるといわれる外用剤としてのヒドロゾル製剤に関する。

従来、この種の外用剤としては、油溶性のもの
でハフカゴム膏、消炎プラスター、ステロイドナ

知られている。ここで、ハフカゴム膏はニトリルゴムとロジン樹脂とからなる系に薬剤を混入してなる固態状物を担持体上にカレンダー加工することにより、消炎プラスターはステレン-イソブレン-スチレンプロパク共重合体とロジン樹脂とからなる系に薬剤を混入してなる固態状物を担持体上にホットメルト加工することにより、ステロイドテープはアクリル系共重合体に薬剤を混入してなる有熱溶剤溶解あるいはエマルジョンを担持体上にリバース加工することにより、パップ剤はポリビニルアルコールやポリアクリル酸ソーダなどにカオリンを加えた系に薬剤を混入してなるペースト状物を担持体上にナイフ加工することにより、身体面に貼り付けられる外用剤として取り扱われる。

これらの外用剤のうち、ハフカゴム膏および消炎プラスターは、外用剤形成過程で薬剤が熱処理を受けて分解しないし揮散するおそれがあるほか、透湿性に劣るため皮膚に対する刺激性が問題となることが多かった。また、パップ剤は上記欠点は

り、身体面への接着性が極端的に低下しやすい問題があった。これに対し、アクリル系共重合体を基質としたステロイドテープは、上述の如き問題がなく、利用価値の高い外用剤として注目されている。ところが、このテープの場合も以下の如き解決すべき問題がなお残されていた。

たとえば、テープ形成時の薬剤混入組成物を有機溶剤溶液としたものでは、作業者への混入経路、環境汚染による公害、火災の危険性および溶剤回収装置への設備投資の増大などの問題が生じるほか、テープ中に含まれる蒸着溶剤による皮膚刺激性ないし毒性の問題を引き起こす心配があった。また、テープ形成時の薬剤混入組成物をエマルジョン系としたものでは、一般にアクリル系共重合体をエマルジョン混合させて得たエマルジョンに薬剤を混入するという手段がとられるため、保持体上に定着される薬剤中に混入時に用いた比較的多量の乳化剤（界面活性剤）が混入し、これが耐水性ないし耐汗性を低下させる原因となつて、とくに夏場において身体面への接着持続性が欠如

するという問題があった。しかも、上記の乳化剤は、一般に毒性の高いものがほとんどで、つまり局方、食料、経皮基用のものはエマルジョン混合用の乳化剤としてほとんど効力を示さないため、その効力にすぐれる毒性の高い乳化剤を使用することにより皮膚刺激性ないし毒性の問題を引き起こす結果となつていた。

この発明は、上述の如き問題を回避した新規かつ有用な外用剤を提供せんとするもので、その要旨とするところは、油性蒸を有する不飽和単量体0.5～1.5重量%とこれと共重合可能な他の不飽和単量体99.5～8.5重量%とからなる共重合体を無溶剤ないし少量の溶剤の存在下でアンモニアにより中和し水を加えて稀細させてなるヒドロゾルに薬剤と熱すれば既成収縮剤とが混入された組成物を上記アンモニアが熱軟する条件下で塩化乾燥して得られる薬剤層と、この層を担持する塩化乾燥体とを含んでなるヒドロゾル製剤にある。

すなわち、この発明においては、特定の共重合体を有機溶剤を全くもしくはほとんど使用しない

でアンモニアによつて中和するとともに水を加えてヒドロゾル化し、これに薬剤を混入させるようにしているから、従来の如き有機溶剤の大量使用による公害、火災などの問題を回避できるとともに、上記ヒドロゾル化に当たつて乳化剤を使用する必要がないためこの乳化剤および有機溶剤に起因した皮膚刺激性ないし毒性の問題を生じることない。

また、上記の薬剤混入ヒドロゾルは塩化乾燥体などに凍干乾燥するに当たつて水分を揮発除去できる程度の比較的低温の熱エネルギーを受けるだけであるため、外用剤とする過程でヒドロゾル中の薬剤が分解ないし揮散するおそれは全くない。しかも、上記塩化乾燥時にヒドロゾル化のために用いたアンモニアは簡単に揮散してヒドロゾル化前の塩化性の共重合体が再生されるため、またこのようにして形成される薬剤層中には前述の如く乳化剤が一切含まれていないため、耐水性ないし耐汗性に劣るにすぎないものとなり、夏場において身体面への接着持続性が欠如してくるといった問題

はおこらない。さらに、上記薬剤層は適度な透湿性を保有しており、これに起因した身体面への刺激性の問題を引き起こす心配もない。

このように、この発明のヒドロゾル製剤は、従来の外用剤とは異なり、耐水性ないし耐汗性、透湿性、皮膚刺激性ないし毒性、薬剤の揮散ないし分解の面、さらには公害、火災などの観点からも十分に満足できるものであり、すべての評価項目においてバランスのとれた実用価値の高い外用剤を提供することができる。

この発明においては、まず、薬剤を混入させるためのヒドロゾルを調製する。このヒドロゾルとは、共重合体粒子が平均粒径0.01～0.1 μ mの範囲で水中に安定に分散された分散液を意味する。かかるヒドロゾルの調製に用いられる共重合体は、油性蒸を有する不飽和単量体0.5～1.5重量%とこれと共重合可能な他の不飽和単量体99.5～8.5重量%とからなるものであり、一般に、バルタ置合法にて合成される。

この合成に当たつて、バルタ置合せにくい部

量体組成の場合あるいは粘度調節を容易にするためなどの目的で、必要に応じて20重量%以下の少量の有機溶剤を使用しても差し支えない。上記溶剤としては、一般の有機溶剤を逐々使用できるが、好ましくはメタノール、エタノール、n-ブタン、イソプロピルアルコール、n-ブタン、sec-ブタンなどのアルコール系親水性溶媒か、あるいは水酸基、カルボキシ基、アミノ基などの親水性を有するオリゴマーないしプレポリマーの使用が望ましい。

単量体成分中とくに重要な酸性基を有する不飽和単量体としては、たとえばアクリル酸、メタクリル酸、クロトン酸、イタコン酸、マレイン酸、フマル酸などの酸性基としてカルボキシ基を有する不飽和カルボン酸、ステレンスルホン酸、アリルスルホン酸、スルホプロピルアクリレート、2-アクリロイルオキシナフタレン-2-スルホン酸、2-メタクリロイルオキシナフタレン-2-スルホン酸、2-アクリルアミド-2-メチルプロパンスルホン酸、2-アクリロイルオキシベ

ンゼンスルホン酸などの酸性基としてスルホン基を有する不飽和スルホン酸などを挙げることができ、またその他の酸性基を有するものであつてもよく、これらの1種もしくは2種以上を使用する。

上記の不飽和単量体と併用される共重合可能な他の不飽和単量体としては、共重合体に結着性を付与しうるものであればよく、各種のエチレン性不飽和単量体のなかから任意に選択することができる。一般には、アクリル酸アルキルエステルないしメタクリル酸アルキルエステルが好適であり、これらと併用してまた場合により単独でビニルエーテル、ビニルエステル、アクリロニトリル、アクリルアミド、ヒドロキシアルキルアクリレート、ステレン、塩化ビニル、エチレン、分子内にアミノ基の如き官能基を有するエチレン性不飽和単量体などを各適量使用することができる。

上記共重合可能な不飽和単量体はその親水性が大となるほど、たとえば(メタ)アクリル酸アルキルエステルではアルキル基の炭素数が多くなるほど、通常5以上となるほど親水性の面で好

結果が得られる。この場合、酸性基を有する不飽和単量体の使用量を多くし、一般に50重量%以上としたときにはアンモニアの中和によつて水溶性の共重合性塩を得ることができ、これに薬剤を混入して塗布乾燥することにより所望の薬剤層を形成できる。ところが、酸性基を有する不飽和単量体を上述の如き多量にすると、得られる薬剤層の成膜接着性が著しく悪くなる。耐水性や耐汗性の面でも好結果が得られなくなる。

この発明では、上記の問題を克服し、共重合体中の酸性基を有する不飽和単量体の使用量を可及的に少なくして成膜接着性や耐水性ないし耐汗性の保持を図るために、アンモニアによつて水溶性化する代りにヒドロゾル化することをひとつの特徴としたものである。すなわち、ヒドロゾル化の場合、共重合体粒子が水中に安定に分散できる程度の親水性を付与できればよい。共重合体中に占める酸性基を有する不飽和単量体の使用量は、水溶性の場合に比べて非常に少量で足りるという

このように、この発明において、酸性基を有する不飽和単量体とこれと共重合可能な他の不飽和単量体との併用割合を、前者0.5～1.5重量%、後者99.5～98.5重量%とし、前者の使用量を比較的に少なくしているのは、前記理由に基づくものである。なお前者が0.5重量%に満たないとヒドロゾル化も困難となり、また1.5重量%より多くなるとヒドロゾル化できさらに水溶性で安定としても成膜接着性や耐水性ないし耐汗性を保持できなくなる。もちろん、上記範囲内にあって、各不飽和単量体の種類、とくに共重合可能な不飽和単量体の親水性に応じて最適な使用量を決定すべきであり、一般には上記親水性が大となるほど酸性基を有する不飽和単量体の使用量を多くするようにすればよい。

無溶剤ないし少量の溶剤を用いた共重合体の合成は、従来公知の方法により、上記の各単量体を反応器に仕込んで攪拌混合し、有機溶媒物やアゾ化合物の如き適宜の重合開始剤を使用し、また

加熱重合させればよい。このとき、所望により、反応器中に予め粘着付与剤、軟化剤、可塑剤、充填剤、顔料などの添加剤を添加しておいてもよい。これらの添加剤は、共重合体の合成に添加することもできる。

上記方法で合成される共重合体はその重量平均分子量が $10^4 \sim 10^6$ の範囲に設定されていることが望ましい。この理由はつぎのとおりであり、 10^4 に満たない場合は、薬剤層を形成したときの物性、たとえば粘着力や物理的強度などに劣り、また 10^6 を超えるようでは高粘度となつてその後のアンモニア処理に至難をきたし、ヒドロゾルを生取しにくくなるからである。

この発明においては、必要に応じて上述の如き分子量を有する共重合体をパール重合法以外の手段、たとえば溶液重合法、パール重合法、乳化重合法などの他の公知の重合法にて合成することもできる。これらの方法を採用するときは、一般に当合時に用いた有機溶剤、水などは重合にほとんどもしくは完全に除去され、またこの除去時

に、乳化重合時ないしパール重合時に用いた乳化剤（界面活性剤）も同時に洗浄除去される。

つぎに、上記各方法で得られた所定の分子量を有し重合によって少量の有機溶剤を含むことがある共重合体中に、攪拌下、アンモニアまたはアンモニア水を加えて中和処理する。このときの処理温度は共重合体の種類、性状に応じて一定温度下に保たれるが、一般には $40 \sim 95^\circ\text{C}$ である。中和処理に用いるアンモニアは、通常共重合体のカルボキシル基やスルホン基の如き酸性基に対して約 $1/50 \sim 2$ 当量の割合で使用すればよい。

このように中和処理したのち、さらに攪拌を破けてよく混合しながら、水を徐々に加えていくと、一定時間ごとにいわゆる紙相現象がおこり水が連続層となりこのなかに共重合体粒子が分散されたO/W型の分散体が生ずる。この分散体生成中、さらに必要量の水を徐々に添加し、分散体の粘度と固形分濃度を調節する。この粘度は一般に 2.5 で $30 \sim 1,000$ ポイズであり、また固形分濃度は通常 $10 \sim 60$ 重量%である。

かくして得られる分散体は、分散粒子である共重合体の平均粒子径が $0.01 \sim 0.1 \mu\text{m}$ とされ、この共重合体粒子が水中に均一かつ安定に分散されたヒドロゾルであり、これに薬剤と接すれば経皮吸収助剤とを添加し混合して薬剤層形成用の組成物とする。上記の添加混合に当たつて必要なら乳化剤を用いることもできるが、その量はごく少量に止めるべきである。

薬剤としては、これ単独あるいは経皮吸収助剤の助けをとらなつて、治療有効強度にまで経皮吸収される薬効成分であればとくに制限はなく、たとえば次の如きものが例挙される。

イ) コルチコステロイド類：例えばハイドロコチゾン、プレドニゾン、ベタメタゾン、ベタメタゾンプロピオンート、フルメタゾン、ベタメタゾン、プロピオン酸ベタメタゾン、デキサメタゾン、トリアムシノン、トリアムシノンアセトニド、フルオシノン、フルオシノンアセトニド、フルオシノンアセトニドアセテート、プロピオン酸クロバゾールなど、

ロ) 鎮痛消炎剤：例えばアセトアミノフェン、メフェナム酸、フルメナム酸、インドメタシン、ジクロフェナック、アルクロフェナック、オキシフェンブタゾン、フェニルブタゾン、イブプロフェン、フルブプロフェン、サリチル酸、メフェン、カンファー及びそれらの配合物など、

ハ) 鎮静鎮痛剤：例えばフェノバルビタル、アモバルビタル、シクロバルビタルなどのバルビタル類、

ニ) 精神安定剤：例えばフルフェナジン、チオリダジン、ペンゾジアゼピン類（例ジアゼパム、ロラゼパム、フルニトラゼパム）、クロルプロマジンなど、

ホ) 抗高血圧剤：例えばクロニジン、カリクレインなど、

ヘ) 降圧利尿剤：例えばハイドロコチアザイド、ベンドロフラメチアザイドなど、

ト) 抗生物質：例えばターモクタム系抗生物質（ペニシリン類、セファロスピリン類）、オキシテトラサイクリン、塩酸フラジマイシン、エリ

スロマイシン、クロラムフェニコールなど、

チ) 麻酔剤：例えばリドカイン、ベンゾカイン、アミノ安息香酸エチルなど、

リ) 抗腐蝕物質：例えばニトロフラゾン、ナイスタチン、アセトスルファミン、クロトリマゾールなど、

ス) 抗菌剤物質：例えばペンタマイシン、アムホテリシンB、ピロールニトリン、クロトリマゾールなど、

ル) ビタミン剤：例えばビタミンA、エルゴカルシフェロール、コレカルシフェロール、オクタミン、リボフラビン縮合エステルなど、

オ) 抗てんかん剤：例えばニトラゼパム、メブロバメートなど、

ワ) 経血管錠剤：例えばニトログリセリン、ニフェジピン、ジベリダモール、イソソルバイトジナイトレート、エリスリトースチラニトレート、ペンタエリトースチラニトレートなど、

カ) 抗ヒスタミン剤：例えば塩酸ジフェンヒドラミン、クロルフェニラミン、ジフェニルメチル

トリスヒドロキシ、ソルビトール、ドデシルピロリドン、メチルピロリドン、尿素、アジピン酸ジエチル、スタアレン、スタアラン、アセチル化ラノリン、セチルラウラート、ジステアリンセバケート、エトキシ化ステアリンアルコール、ラノリン酸、ラノリンアルコール、高級脂肪酸アルコール、サリチル酸、脂肪酸パラフィン、ワセリン、アミノ酸、蛋白質分解薬、ニコチン酸メチル、 α -メメントール、カンファール、サロコール、環状ウレイルソード、ウレイルソード、ステアリン酸グリセリンステアレート、高級脂肪酸トリグリセリド、ポリオキシアルキレングリコール、脂肪酸モノ(又はジ)エタノールアミド、エチレンジグリコールモノエチルエーテル、ポリオキシプロピレンアルコールエーテル、高級アルキルアルコールなどがある。

経皮吸収を間接的に増大させるものとしては、たとえば脂肪酸パラフィン、ワセリン、ラノリン、オリーブ油、グリセリン、ベンジルアルコール、ブチルペンゾエート、ミリスチン酸イソプロピル、

ゾールなど、

これらの薬剤は必要に応じて2種以上併用することができ、

経皮吸収助剤としては、直接的に経皮吸収を増大させるものと、間接的に経皮吸収を増大させるものとに大別でき、前者ではたとえば角質(皮膚)の保水性機能、角質の肥化または硬化促進機能、角質のめくれ性向上機能、毛孔開孔機能を有するものなどがあり、これらの複数機能はひとつの物質から得られることが多い。また、後者では、薬剤の拡散を大とする物質、薬剤の溶解性を向上させる物質などが挙げられる。

経皮吸収を直接的に増大させるものとしては、たとえばジメチルスルホキシド、ドデシルスルホキシド、メチルオクタデシルスルホキシド、ジメチルデシルスルホキシド、モノ又はジエチルアセタミド、N-ヒドロキシエチルラウラミド、ジメチルアセタミド、N,N-ジメチルデカミド、ジメチルホルムアミド、トリエチルジエチルアミド、テトラヒドロフルフリルアルコール、テ

トラヒドログリコール、(ポリ)エチレンジグリコールなど、その他のアルコールや界面活性剤類として低分子量(数平均分子量30000以下)ポリアクリレート、ポリメタクリレート、ポリビニルエーテルなどのオリゴマーなどがあげられる。

この発明においては、上記の組成物を直接保持体上に塗布乾燥して薬剤層を形成するか、あるいは一旦担持体上に塗布乾燥して薬剤層を形成しこれを保持体に溶融一体化することにより、外用剤としてのヒドロゾル製剤とする。

上記の塗布乾燥に当たり、組成物中に共重合体の塩として存在するアンモニウムを揮発除去するが、この条件は一般に100~120℃で5~10分程度で充分である。アンモニウムが除去された共重合体は疎水性となり、これが耐水性ないし耐汗性向上の因となる。

担持体としては、身体面に適用したときに著しい違和感を感じさせない程度の柔軟性を有するものであればよく制限はない。具体的には、ポ

リビニールアルコール、ポリ塩化ビニリデン、ポリアミドの如き各種のアラスチックフィルムないしシートあるいはこれらに金属箔着膜を取付けたもの、ゴムおよびまたは樹脂製の発泡シートないしフィルム、不織布、織布、紙、箔など、またはこれらの樹脂物が挙げられる。

このようにして得られるこの発明のヒドロゾル製剤は、耐水性ないし耐油性にすぐれているため接着特性が良好で、また薬剤の分解ないし揮散が少ないため初期の薬効にすぐれているとともに、その持続性も良好であり、さらに良好な透湿性を具備するほか皮膚刺激性ないし毒性の心配がないなど、従来の外用剤に比べて格段にすぐれた性能を有している。

以下に、この発明の実施例を記載する。なお、以下において部および多とあるはそれぞれ重量部および重量多を意味するものとする。

実施例 1

アクリル酸 2-エチルヘキシル	70 部
メタクリル酸メチル	30 部

ドロゾル粘着剤の固形分 100 部に対して、ジメチルスルホン酸イド 5 部およびイソゾルビッドジナイトレート 8 部を配合し、厚さ 80 μm のポリエチレンフィルムに乾燥後の厚みが 50 μm となるように塗布乾燥し、この乾燥時にアンモニアを揮散除去して、この発明のヒドロゾル製剤を得た。

実施例 2

アクリル酸ローオクテル	65 部
メタクリル酸メチル	35 部
アクリル酸	2 部
アゾビスイソプロピロニトリル	0.1 部

上記組成で実施例 1 と同様の操作にて共重合反応を行ない、重量平均分子重 6.3×10^5 (GPC による) の共重合体を合成した。この共重合体をこれに含まれるカルボキシル基に対して 1 当量のアンモニア水溶液 (25 多) を用いて中和処理し、そのごさらに攪拌しながら共重合体 100 部に対して 300 部の水を徐々に添加した。100 部の水を添加した時点で凝縮相が水となる転相現象が

アクリル酸

10 部

アゾビスイソプロピロニトリル

0.1 部

上記組成のうちモノマー混合物 10 部を 1 部の 4 つフロラスコに仕込み、攪拌しながら 40°C で 40 分間空煮加熱した。そのご、アゾビスイソプロニトリル 0.1 部を添加し、完全に溶解してから 80°C に昇温した。ついで、残りのモノマー混合物を、滴下ポートから 2 時間蒸して落下し、80°C で 4 時間反応させ、重量平均分子重 6.0×10^5 (GPC による) の共重合体を合成した。

つぎに、この共重合体のカルボキシル基に対して 1/2 当量のアンモニア水溶液 (25 多) を加えて、80 ± 3°C の温度下で中和処理し、そのごさらに攪拌しながら共重合体 100 部に対して 200 部の水を約 2 時間蒸して徐々に落下した。140 部の水を落下した時点で凝縮相が水となる転相現象が生じた。

このようにして得られたヒドロゾルは、その粘度 (25°C) が 270 ポイズ、固形分濃度が 36 多で、平均粒子径が 0.05 μm であった。このヒ

ドロゾルは、その粘度 (25°C) が 55 ポイズ、固形分濃度が 25 多で、平均粒子径が 0.09 μm であった。このヒドロゾル粘着剤の固形分 100 部に対して、エタノール 7 部を加え、さらにクロロニンが 20 部 / 部となるように配合し、これをシリコン処理剤を塗布し乾燥することにより、水を揮発させると同時に脱アンモニアし、そのご、さらに 100 μm 厚のナイロン不織布に浸漬することにより、この発明のヒドロゾル製剤を得た。

実施例 3

アクリル酸 2-エチルヘキシル	50 部
アクリル酸ブチル	10 部
アクリル酸エチル	50 部
メタクリル酸	10 部
アゾビス草酸	0.15 部

上記の原料組成で、実施例 1 と同様の操作にて共重合反応を行ない、重量平均分子重 6.8×10^5 (GPC による) の共重合体を合成した。この共

1/100質量のアンモニア水溶液(2.5%)を用いて中和処理し、その後、さらに攪拌しながら比重が1.00部に對して1.50部の水を徐々に添加した。8.0部の水を添加した時点で、連続相が水となる転相現象が生じた。

得られたヒドロゾルの粘度(25℃)は370ポイズ、固形分濃度は44%で、平均粒子径は0.03 μ mであった。このヒドロゾル結着剤にその固形分100部に対して10部のジメチルセタニドと100部のラウレルを配合し、これを厚さ8 μ mのポリエチレンフィルムの表面に乾燥後の厚みが40 μ mとなるように塗布乾燥し、乾燥時に水とともにアンモニアを揮発除去して、この発明のヒドロゾル製剤を得た。

上記の実施例1～3のヒドロゾル製剤につき、各種の性能を調べた結果は、つぎの表に示される通りであった。なお、各実施例1～3において、Aとはこの発明のヒドロゾル製剤の結果を、Bとは各実施例のモノマー混合物を界面活性剤を用いて乳化混合させてなるポリマーエマルジョンに実

施例と同様の薬剤および緩衝剤を添加し、これを用いて実施例と同様にして得た外用剤の結果を、またCとは各実施例のモノマー混合物を界面活性剤を用いて溶液混合させてなるポリマー溶液に実施例と同様の薬剤および緩衝剤を添加し、これを用いて実施例と同様にして得た外用剤の結果を、それぞれ示したものである。

		1) 水 液 性 (固)	2) 干 燥 性	3) 用 による 影響	4) 用 による 影響	薬剤の安定性⑤ (%)	
						乾燥 直ぐ	40℃×6ヶ月
実施 例 1	A	100以上	○	なし	なし	92	85
	B	12	×	なし	劣化	90	71
	C	100以上	○	あり	なし	83	78
実施 例 2	A	100以上	○	なし	なし	99	92
	B	21	×	なし	劣化	98	73
	C	100以上	○	あり	なし	93	87
実施 例 3	A	100以上	○	なし	なし	97	92
	B	19	×	なし	劣化	94	70
	C	100以上	○	あり	なし	91	83

(四) 手のひらに1cm×3cmの試験片を貼り、40℃の温水中で揺動運動を行なつて剥離するまでの延滞時間を調べた。

2) 延滞時間のない付着状態下で、上記1)と同様に試験片を身体面の該当箇所に貼り付け、24時間以上接着できるかどうかを調べる。○は接着可能、×は接着不良を意味する。

3) 薬剤(界面活性剤)が外用剤中に残存しているかどうか、および溶剤による公害、火災の危険性があるかどうかを定性的に判定した。

4) 界面活性剤によって皮膚刺激の誘発が生じるかどうかを調べた。

5) 薬剤の配合量を100%として、乾燥直ぐと40℃×6ヶ月放置後の薬剤含量を調べた。上記の表から明らかなように、この発明のヒドロゾル製剤によれば、従来のエマルジョン型結着剤や溶剤型結着剤を用いた外用剤などによつては判別得られない、すべての評価項目において非常

であることがわかる。

特許出願人 日東電気工業株式会社
代理人 弁理士 松 正 元 邦 夫

